

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA**

**INGRID BALDINI**

**UMA PERSPECTIVA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E OBESIDADE NO**  
**SEXO FEMININO:**

Revisão sistematizada da literatura

**SANTOS**

**2019**

**INGRID BALDINI**

**UMA PERSPECTIVA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E OBESIDADE NO  
SEXO FEMININO:**

Revisão sistematizada da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Federal de São Paulo como  
requisito parcial para obtenção da graduação  
em Psicologia

Orientadora: Profa. Dra. Débora Estadella

**SANTOS**

**2019**

## RESUMO

Depressão e obesidade são doenças crônicas altamente incapacitantes, o aumento de sua prevalência na população geral tem tido altos custos para a saúde pública, assim como para o bem-estar da população. A relação entre depressão e obesidade é bidirecional, estudos epidemiológicos demonstram que pessoas depressivas são mais obesas, e vice-versa. Da mesma forma, pessoas do sexo feminino são de duas a três vezes mais acometidas pela depressão, e apesar da obesidade possuir prevalência semelhante entre ambos os sexos as mulheres tem maior probabilidade de desenvolver obesidade extrema. Os mecanismos responsáveis por estas diferenças entre sexos ainda são incertos, apesar disso os estudos realizados com ratas fêmeas ou exclusivamente em mulheres estão em menor número que os realizados em animais experimentais machos ou homens. O objetivo desta revisão foi primeiramente quantificar os estudos realizados com homens e mulheres no tema da associação obesidade e depressão nos últimos cinco anos, visando entender se há a mesma diferença que nos estudos experimentais. Portanto foi realizada uma pesquisa sistematizada da literatura indexada do banco de dados PUBMED. Depois de submetidos aos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados trinta artigos, vinte e nove mistos e um exclusivamente feminino. No segundo momento buscamos averiguar se a especificidade do sexo era estudada pelos autores, e por fim se os mesmos haviam coletado dados a respeito de fatores comumente associados ao desenvolvimento da obesidade e depressão: fatores hormonais e metabólicos, status socioeconômico, fatores ambientais/familiares, escolaridade e estado civil. No geral, os resultados deste estudo sugerem que apesar da conhecida associação da obesidade e depressão ao sexo feminino, os autores apesar de compararem dados basais, não tem estudado as especificidades do sexo feminino, ou os mecanismos responsáveis pelo acometimento de ambas as condições nesta população. Da mesma forma constatou-se que outros fatores associados não têm sido muito abordados, pois apenas sete artigos tinham dados a respeito da renda/classe social, doze escolaridade/educação, e quatro fatores ambientais.

**Palavras-chave:** Obesidade, Depressão, Sobrepeso, Sexo, Mulheres, Fatores associados.

## **ABSTRACT**

Depression and obesity are highly disabling chronic diseases; the increase of their prevalence in the general population has high costs for public health, as well as the well-being of the population. A relationship between depression and obesity is two-way, epidemiological studies show that depressed people are more obese and vice versa. Similarly, women are twice as affected by depression and, despite obesity prevalence be similar in both sexes, women are more likely to develop extreme obesity. The mechanisms involved in these gender differences are still uncertain, yet studies realized with female rats or exclusively with human women are fewer than studies realizes with male rats or men. The objective of this review was to quantify the studies conducted with men and women on the theme of the association obesity and depression in the last five years, to understand if there is the same difference that is in experimental studies. Therefore, a systematic search of literature indexed to the PUBMED database was performed. After applying the inclusion and exclusion items, we selected twenty-nine mixed and one female exclusive. In the second stage, we sought to specifically if the sex was studied by the authors, and finally if the studies collected data regarding common factors associated with the development of obesity and depression: hormonal and metabolic factors, socioeconomic status, social / family factors, and education. Overall, the results of this study suggest that despite the association of obesity and depression in females, the authors compare only basic data, have not studied the specificities of females or the mechanisms responsible for the differences of these conditions in this population. Similarly, other associated factors were not much discussed, as only seven articles had data regarding income/social class, twelve education, and four environmental factors.

**Keywords:** Obesity, Depression, Overweight, Sex, Women, Associated factors.

## LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

5HT	Serotonina
AGE	Ácidos graxos essenciais
BDNF	Fator neurotrófico do cérebro
BRFSS	The Behavioral Risk Factor Surveillance System
CCK	Colecistocinina
CID	Código internacional de doenças
DSM	Manual diagnóstico e estatística
DH	Dieta Hiperlipídica
DPM	Depressão Perimenopausal
FSH	Hormônio folículo estimulante
GBD	Global Burden of Diseases
GC	Glicocorticóides
GLP1	Peptídeo semelhante a glucagon 1
HPA	Hipotálamo pituitário adrenal
IAV	Índice de adiposidade visceral
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
IMC	Índice de massa corpórea
ISRSs	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
LH	Hormônio luteinizante
MBH	Hipotálamo mediobasal
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey

NPY	Neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial da saúde
OPAS	Organização Panamericana de saúde
PCR	Proteína C reativa
PMD	Depressão perimenopausal
PNS	Pesquisa nacional de saúde
RCQ	Medida da relação cintura quadril
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SPM	Síndrome Pré-menstrual
TCC	Terapia Cognitiva Comportamental
TDM	Transtorno depressivo maior
TDPM	Transtorno disfórico pré-menstrual
TUB	Tubby

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Depressão .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1.1 Definição .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1.2 Epidemiologia da depressão .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1.2.1 Epidemiologia da depressão no sexo feminino .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1.3 Bases fisiopatológicas da depressão .....</b>	<b>10</b>
<b>2 DEPRESSÃO E HORMÔNIOS SEXUAIS.....</b>	<b>12</b>
<b>3 OBESIDADE.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1 Definição.....</b>	<b>14</b>
<b>3.2 Epidemiologia da obesidade .....</b>	<b>14</b>
<b>3.3 Fisiopatologia da obesidade .....</b>	<b>15</b>
<b>4 OBESIDADE E HORMÔNIOS SEXUAIS.....</b>	<b>17</b>
<b>5 OBESIDADE E DEPRESSÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>5.1 Biologia compartilhada entre depressão e obesidade .....</b>	<b>19</b>
<b>6 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>20</b>
<b>7 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>21</b>
<b>7.1 Critérios de inclusão.....</b>	<b>21</b>
<b>7.2 Critérios de exclusão.....</b>	<b>21</b>
<b>7.3 Estratégia de busca.....</b>	<b>21</b>
<b>7.4 Coleção de dados.....</b>	<b>21</b>
<b>8 DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>9 CONCLUSÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>28</b>
<b>11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>29</b>

## **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1. Depressão**

#### **1.1.1 Definição**

Os significados do termo depressão permeiam tanto o estado afetivo normal de tristeza, um sintoma, uma síndrome ou uma doença (DEL PORTO, 1999). Segundo a OMS (2019) o indivíduo com depressão apresenta tristeza persistente, desinteresse pelas atividades que gostava anteriormente, além de uma incapacidade de realizar atividades cotidianas por um período de pelo menos duas semanas. A depressão é um transtorno de humor caracterizado por uma alteração do humor e ou do afeto, podendo ser acompanhado por irritabilidade, sentimento de vazio, anedonia, dificuldades cognitivas, comportamentais e neurovegetativas instala-se, podendo afetar significativamente a capacidade funcional do indivíduo.

Normalmente, em consequência da depressão, as pessoas podem apresentar, ou não: perda de energia e apetite, mudanças no padrão de sono, diminuição da concentração, indecisão, inquietação, sentimento de inutilidade, culpa, desesperança e pensamentos de autoagressão e suicídio (OMS, 2019).

O Manual Diagnóstico e Estatística (DSM V) descreve oito transtornos depressivos, os quais diferem em relação a sua duração, momento ou etiologia presumida, e tem em comum a presença de humor triste, vazio ou irritável, além de alterações somáticas e cognitivas. Entre estes o transtorno depressivo maior representa a condição clássica desse grupo de transtornos, apresentando as alterações nítidas no afeto, cognição, funções neurovegetativas, assim como as remissões interepisódicas que podem resultar em prejuízos funcionais (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2019).

A classificação detalhada do Código internacional de doenças (CID-11) descreve as reações depressivas como sendo episódios depressivos, transtornos depressivos, distímia e outros transtornos de humor. Salientando que muitos deles têm subdivisões que envolvem graduação e etiologia, segundo a gravidade dos sintomas (OMS, 2019).

#### **1.1.2. Epidemiologia da depressão**

Na década de 90, transtornos depressivos eram o quarto maior causador de Anos Vividos com Incapacidade no mundo, em 2015 o terceiro. Entre 1990 e 2013, a incidência de depressão aumentou cerca de 50%, A depressão maior teve um aumento em sua prevalência, passando de 17,2%, em 2005, para 19,2% da população total em 2015. E a porcentagem de anos vividos com incapacidade aumentou de 16,6% para 19,0% (GBD, 2015). Dados recentes



demonstram que há 322 milhões de pessoas vivendo com algum tipo de transtorno depressivo no mundo. A previsão é de que a depressão será a doença mais incapacitante do planeta até 2020 (OMS, 2019; OPAS, 2019).

A depressão, mais especificamente em graus moderados e graves, difere-se de outras flutuações de humor por ser capaz de causar incapacidade no trabalho e nas relações sociais. Essa condição pode levar o indivíduo ao suicídio, que até 2016 era responsável por cerca de aproximadamente 800 mil mortes por ano, sendo essa a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade entre 15 e 29 anos (OPAS, 2019; NAGHAVI, 2019). No Brasil, 5,8% dos habitantes são acometidos pela depressão (11.548.577 de pessoas), sendo essa taxa a maior da América Latina e a quinta maior do mundo, ultrapassando as médias de países como Cuba, com 5,5%, Paraguai, com 5,2%, Chile e Uruguai, com 5% (OMS, 2017).

#### **1.1.2.1. Epidemiologia da depressão no sexo feminino**

Entre 1990 e 2007 houve um aumento de 32,2% no número de anos vividos com incapacidade entre as mulheres em todo o mundo. Esse número continuou a crescer entre 2007 e 2017 (14,1%) (IHME, 2018).

A epidemiologia aponta maior prevalência de transtornos depressivos em mulheres (FRANCESCHELLI et al., 2014; DALLA et al., 2010). Uma estimativa realizada pela OMS (2019) revelou que a prevalência de depressão maior varia também de acordo com a região do globo e a idade, porém independente destas variáveis é sempre mais presente no sexo feminino. Mundialmente a prevalência de transtornos depressivos em mulheres é de 7,7%, e em homens de 3,6%. De acordo com OPAS (2019), na região das Américas a prevalência de transtornos depressivos em mulheres é de 5,8%, e em homens 3,9%.

Segundo um estudo da PNS (Pesquisa nacional de saúde) realizado em 2013, o Brasil segue a tendência mundial, pois a depressão foi relatada como comorbidade em 10,9% dos casos no sexo feminino e em apenas 5,4% no masculino (Malta et al, 2015). Um estudo constatou uma maior taxa de prescrições de psicotrópicos para mulheres (16,3%) quando comparadas aos homens (9,5%) (FRÖHLICH; MENGUE, 2011).

Sabe-se que diferenças biológicas entre os sexos podem predizer uma maior prevalência desses transtornos em mulheres. A associação ao período reprodutivo da mulher pode ser uma das explicações, visto que antes da puberdade são encontradas baixas taxas de sintomas depressivos entre os diferentes sexos, contudo essas taxas aumentam logo após a menarca (CYRANOWSKI et al., 2000).

### 1.1.3. Bases fisiopatológicas da depressão

A fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior (TDM) ainda não foi totalmente elucidada. A literatura descreve alterações serotoninérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas e glutamatérgicas, inflamação, anormalidades do eixo HPA (hipotálamo pituitária adrenal), alterações vasculares e diminuição da neurogênese e neuroplasticidade (DEAN; KESHAVAN, 2017).

Por mais de sessenta anos, o estudo da fisiopatologia da TDM se concentrou principalmente na neurotransmissão de serotonina (5-HT), e sua conhecida deficiência (DELL'OSSO et al., 2016). Além da serotonina as concentrações de outras monoaminas, como noradrenalina e dopamina, nas fendas sinápticas, diminuem no estado depressivo (HILLHOUSE, 2015). O desequilíbrio da via glutamatérgica parece estar associada a TDM. A cetamina, um modulador glutamatérgico, tem sido largamente estudada e utilizada como fármaco antidepressivo (LENER et al., 2017).

A descoberta de biomarcadores com potencial preditor é bastante importante e, seus níveis pré-tratamento podem auxiliar muito no entendimento da resposta ao tratamento (KOPSCHINAFELTES, 2017). O BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor* - Fator neurotrófico derivado do cérebro) é um fator que atua em diversas funções do sistema nervoso central e periférico, mediando, por exemplo, a plasticidade neuronal. Seu papel no desenvolvimento da depressão é chamado de hipótese neurotrófica. Sabe-se que estímulos ambientais alteram a expressão de neurotróficos, desta forma relaciona-se inversamente o estresse e a expressão de BDNF (SOLATI et al., 2014). Estudos apontam que em pacientes com TDM os níveis plasmáticos de BDNF são menores e que o uso de antidepressivos parece reverter este quadro (POLYAKOVA et al., 2015).

Acredita-se que a diminuição dos níveis de BDNF hipocampal pode estar relacionada à diminuição da neurogênese e neuroplasticidade sináptica, alterações que podem culminar em déficits cognitivos e emocionais (CALABRESE et al., 2009; DUMAN; AGHAJANIAN, 2012).

Nos transtornos depressivos, outros biomarcadores como as interleucinas (IL-1 e IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ) têm sua expressão gênica no plasma aumentada, o que afeta negativamente a neurogênese e a neuroplasticidade (HACIMUSALAR; EŞEL, 2018). Pacientes com TDM apresentaram maiores níveis inflamatórios (além de aumento de marcadores como proteína C reativa). De fato, as citocinas inflamatórias podem influenciar o metabolismo do glutamato por meio de seus efeitos nos astrócitos e na micróglia (HOWREN et al., 2009; HAROON et al., 2016).

Hiperatividade do eixo HPA e altos níveis de cortisol têm sido amplamente relatados em indivíduos com TDM (LOMBARDO et al, 2019). Sabe-se que o eixo HPA influencia a resposta inflamatória e a ativação microglial. A microglia atua no recrutamento de células imunes no SNC (Sistema nervoso central), além de ter papel reparador, neuroprotetor e regulador, tanto na indução quanto na limitação dos processos neuroinflamatórios (KOHLER et al., 2016).

O volume do hipocampo de pacientes depressivos é menor quando comparado ao de indivíduos saudáveis. O estresse, potencial causador de depressão, eleva os níveis de glicocorticoides (GC), resultando em uma diminuição volume do hipocampal. Essa redução pode induzir a falha do feedback negativo do eixo HPA, subsequente elevação adicional dos níveis de GC e agravamento da falha do eixo HPA. Consequentemente, essas alterações seriam potenciais causadoras do transtorno depressivo (KENDLER et al., 1999).

## 2. DEPRESSÃO E HORMÔNIOS SEXUAIS

A menarca, primeira menstruação da mulher, parece coincidir com o período em que alterações de humor costumam se intensificar nas mulheres (SOARES; ZIKET, 2008). Nesta fase a mulher começa a vivenciar flutuações hormonais durante o ciclo, principalmente dos níveis de progesterona e estradiol. O estradiol endógeno, por exemplo, é capaz de causar alterações ao longo do ciclo menstrual capazes de modificar o humor e respostas neurais ao estresse (ALBERT et al., 2015). Apesar dessas flutuações na maioria das vezes não configurarem de fato um quadro de disforia pré-menstrual, quando este ocorre seus prejuízos assemelhassem ao do transtorno depressivo maior (GORMAN, 2006; REID et al., 2017).

Baixas concentrações de estradiol parecem estar relacionadas a sintomas depressivos, o que aponta um papel neuroprotetor (LUINE, 2014). Young et al. (2000) constataram que o nível sanguíneo de estradiol era 30% menor em mulheres depressivas. Mulheres com DPM (Depressão perimenopausal) participantes de um estudo, no qual inicialmente faziam tratamento com estradiol, posteriormente ao passarem para o placebo tiveram um aumento dos sintomas depressivos, enquanto as que continuaram no tratamento com estradiol permaneceram assintomáticas (SCHMIDT et al., 2015).

As vias pelas quais os hormônios sexuais afetam o humor são as mesmas de experiências estressantes (AUTRY; MONTOGGI, 2012). Em mulheres na perimenopausa, a suplementação com estradiol parece atenuar a reatividade do cortisol ao estresse social agudo (KOMESAROFF et al., 1999; SLAVICH et al., 2019), além de ter efeitos positivos no aspecto emocional e cognitivo quando administrado em determinadas quantidades (YANG et al., 2014). Evidências preliminares sugerem que inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são mais eficazes em mulheres, devido a uma melhor resposta na presença de estrogênio. Assim como mulheres na pós-menopausa têm uma resposta diminuída aos antidepressivos em comparação com as mulheres mais jovens (GALON et al., 2016).

O transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) no DSM-IV anteriormente encontrava-se no apêndice “Conjunto de Critérios e Eixos Propostos para Estudos Adicionais”. Após 20 anos de estudo acerca do distúrbio, descobriu-se que o mesmo é um tipo de transtorno depressivo específico, associado ao ciclo menstrual, que começa após a fase ovulatória e termina pouco após a menstruação causando prejuízos no funcionamento diário do indivíduo e nos seus relacionamentos. Atualmente o transtorno encontra-se na Seção II do DSM-5 (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2019).

Aparentemente mulheres com esta condição podem ser mais suscetíveis a flutuações hormonais, que através de vias como, por exemplo, a serotonérgica e gabaérgica, podem alterar circuitos cerebrais relacionados a funções emocionais e cognitivas. (DI SCALEA et al., 2017).

### **3. OBESIDADE**

#### **3.1 Definição**

Para OMS (2019), o acúmulo excessivo de gordura define o sobrepeso e a obesidade e, esse acúmulo é fator de risco para a saúde. O CID-11 define a obesidade como patologia nutricional, endócrina e metabólica (OMS, 2019; HINDORFF et al., 2009; SPELIOTES et al., 2010).

Nas últimas décadas houve um aumento da ingestão de alimentos ultra processados e de alta densidade energética (MALIK et al., 2013; NG et al., 2013). Concomitantemente, um estilo de vida mais sedentário passou a fazer parte dos hábitos de muitos indivíduos. Esses fatores associados podem explicar parcialmente a atual epidemia de obesidade, cuja principal causa é o desequilíbrio energético entre calorias consumidas e calorias gastas (SWINBURN et al., 2009; OMS, 2019).

#### **3.2. Epidemiologia da obesidade**

O número de indivíduos que apresentam obesidade triplicou entre os anos de 1975 e 2015. Em 2016, 39% dos adultos com 18 anos ou mais (39% dos homens e 40% das mulheres) apresentavam excesso de peso, e 13% da população adulta do mundo (11% dos homens e 15% das mulheres) eram obesos (OMS, 2015). Estima-se que até 2030 a prevalência tanto do sobrepeso quanto da obesidade será 89% para o sexo masculino e 85% para o feminino (KEAVER et al., 2013; ENGIN, 2017). No Brasil, estes valores são bastante altos e, seguem o padrão global de aumento constante e gradativo desde 1980, sem perspectiva de diminuição (OMS, 2019). Um estudo dos EUA analisou o fator étnico, entre 2011 e 2012, e constatou que negros hispânicos (43%) e brancos hispânicos (48%) eram os grupos mais afetados (OGDEN et al., 2014; HRUBY et al., 2015).

Além de estes dois grupos étnicos serem de 1 a 2 vezes mais atingidos que outras etnias, o fator renda também deve ser considerado, pois as pessoas de baixa tendem a procurar com menor frequência tratamentos para depressão em comparação as de maior renda, além de não ter tão fácil acesso aos mesmos. Dentre diversos fatores passíveis de análise nesta associação epidemiológica, pode-se incluir além dos fatores já mencionados, a baixa escolaridade, vulnerabilidade social, e desconhecimento sobre saúde mental e sua devida importância. Esse quadro se agrava pelo menor acesso destas populações a alimentação saudável, lugares que ofereçam exercícios físicos a um preço acessível, além de serviços de tratamento, e a própria adesão aos mesmos (BAHLS, 2011; YU et al., 2017).

Estudos epidemiológicos realizados nos EUA (NHANES, BRFSS e Add Health) apontaram que os negros não hispânicos e americanos mexicanos tiveram uma prevalência combinada de obesidade mais alta, cerca de 10 pontos percentuais, do que os brancos não hispânicos. Mundialmente, dez países acumulam cerca de 50% da população obesa. São eles: Estados Unidos, China, Índia, Rússia, Brasil, México, Egito, Alemanha, Paquistão e Indonésia (NG et al., 2013; SMITH, K.B; SMITH, M.S, 2016). Doenças relacionadas ao excesso de peso são responsáveis por pelo menos 2,6 milhões de mortes todo o ano.

### **3.3. Fisiopatologia da obesidade**

A etiologia multifatorial da obesidade é decorrente de fatores genéticos, epigenéticos, nutricionais, endócrinos e metabólicos (GONZÁLEZ MUNIESA et al., 2017). O desenvolvimento da obesidade deve-se a um desequilíbrio na homeostase energética do organismo (YU, 2017).

Na obesidade, o acúmulo excessivo de tecido adiposo visceral é um fator de risco para diversas doenças crônicas, sendo corresponsável pelo quadro de inflamação crônica de baixo grau e, por vezes, resistência à ação da insulina presente em indivíduos com excesso de peso (HILL et al., 2018). Este acúmulo de lipídios circulantes no sangue causa efeitos adversos em diversas vias metabólicas, o que pode explicar a sua associação com doenças como a diabetes do tipo 2, as doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer e demências (MUHAMMAD et al., 2009; BOITARD et al., 2014; MORRIS; TANGNEY, 2014).

O excesso de adiposidade pode também ser consequente de alterações ambientais (EGGER et al., 1997; QASIM et al., 2018). Atualmente, a epigenética explica que o ambiente pode modificar mecanismos de transcrição gênica sem necessariamente modificar a sequência do DNA (BELL et al., 2017). Análises em gêmeos monozigóticos demonstraram que os mesmos eram semelhantes no início da vida, porém posteriormente eram significativamente diferentes epigeneticamente (FRAGA et al., 2005; PIGEYRE et al., 2016).

O tecido adiposo é reconhecido como órgão endócrino capaz de secretar moléculas, hormônios e fatores inflamatórios que regulam o metabolismo e a homeostase (SALTIEL;OLEFSKY, 2017). Dentre os principais hormônios e fatores produzidos e secretados pelo tecido adiposo estão a leptina e a adiponectina, além de citocinas pró e antiinflamatórias, determinadas adipocinas, e outras proteínas e peptídeos com função regulatória (KERSHAW et al., 2004).

O estado pró-inflamatório em tecidos periféricos e no sistema nervoso central, ocasionado pela alteração do padrão de secreção de citocinas, é associado não só a obesidade,

mas também ao consumo de dietas hiperlipídicas *per se*, particularmente de dietas ricas em ácidos AGS (ácidos graxos saturados) (de Souza et al., 2005; VALDEARCOS et al., 2014; WAISE et al., 2015).

Nos últimos anos, a relação da microbiota intestinal com o desenvolvimento e a manutenção da obesidade tem sido bastante descrita na literatura. Estudos demonstram que a microbiota de obesos, tanto modelos murinos quanto humanos, pode alterar a função do gene hospedeiro, resultando em maior adiposidade, maiores níveis inflamatórios, endotoxemia e disfunção metabólica. Dados revelam que camundongos submetidos ao transplante de microbiota livre de germes obtiveram perda de peso (GRAHAM et al., 2015; ROSENBAUM et al., 2015).



#### 4. OBESIDADE E HORMÔNIOS SEXUAIS

Dentre os diversos fatores que compõem a etiologia multifatorial da obesidade, estão os hormônios sexuais. A literatura evidenciou que repor estrogênio em mulheres pós-climatéricas, e testosterona em homens (com deficiência de androgênicos) favoreceu positivamente a distribuição de gordura corporal e diminuiu o risco de doenças cardiometabólicas (TCHERNOF;DESPRÉS, 2011).

Embora a prevalência de obesidade seja semelhante entre sexos, as mulheres têm um risco maior de desenvolver transtornos alimentares e obesidade extrema (YANG;COLDITZ, 2015). Hormônios ovarianos desempenham um papel fundamental na regulação do consumo de alimentos e contribuem para as diferenças entre os sexos na resposta a vários hormônios reguladores da ingestão de alimentos (ASARIAN;GEARY, 2013). Um dos efeitos do estrogênio, por exemplo, é o aumento da massa gorda e a retenção de líquido (STACHENFELD et al., 2001; ZIOMKIEWICZ, 2008; SIMS; HEATHER, 2018).

Galon et al. (2016) constataram em seus estudos que as mulheres com SPM (Síndrome Pré-Menstrual) consumiram maior quantidade de calorias e macronutrientes na Fase Lútea. Oliveira et al (2013) obteve resultados semelhantes quando avaliou mulheres com SPM, constatando que apesar de não haver diferença de peso entre as fases do ciclo menstrual, houve um aumento na média de circunferência de cintura e de percentual de gordura corporal, assim como maior gravidade de sintomas na fase lútea.

Bell e Blommer (2010) em estudo sobre os efeitos deletérios da ingestão de dietas hiperlipídicas por mulheres, relatam que o nível de estrogênio endógeno poderia não ser suficiente para protegê-las. De fato, os efeitos benéficos dos hormônios ovarianos em dosagens endógenas e exógenas permanecem controversos, sendo relatados como promotores (CALIPPE et al., 2010; SEILLET et al., 2012) ou supressores de respostas inflamatórias no tecido cerebral (POZZI et al., 2006; VEGETO et al., 2008).

## 5. OBESIDADE E DEPRESSÃO

A literatura tem apontado uma conexão entre obesidade e o desenvolvimento de um quadro depressivo. Pessoas com doenças crônicas ou incapacitantes como, por exemplo, diabetes e obesidade mórbida possuem maior risco de apresentar episódios depressivos, assim como é mais provável que os mesmos tornem-se crônicos (DSM-V, 2019).

Evidências apontam uma relação bidirecional entre obesidade e transtorno depressivo maior (TDM). Desta forma, pessoas obesas apresentam de três a quatro vezes mais depressão e ansiedade que pessoas sem esta condição (GREENBERG et al., 2005; TOUPS et al., 2013; STALEPTON et al., 2017), e cerca de 43% dos indivíduos com depressão são obesos. (PEREIRA-MIRANDA et al., 2017; MA et al., 2019). Por conta desta relação, pessoas obesas geralmente apresentam alguma dificuldade psicológica, o que consequentemente afetará seus resultados em relação a perda de peso, assim como em diversos aspectos de sua saúde (TSUSHIMA et al., 2004; STALEPTON et al., 2017).

Na literatura estudos relatam diminuição do volume de massa cinzenta no córtex pré-frontal (PFC) e disfunção na regulação da glicose em indivíduos com obesidade e depressão, mesmo que não acometidos pelas duas patologias concomitantemente, e estas modificações poderiam estar relacionadas a uma função cognitiva prejudicada, ou escores mais baixos em testes de neuropsicologia (OPEL et al., 2015; HAWKINS et al., 2015; STINSON et al., 2018).

Achados de Frank et al (1988) demonstram que mulheres com quadro depressivo apresentam maior ganho de peso, apetite e sintomas físicos associados. O sexo feminino é o único fator em estudos dos Estados Unidos que tem sido consistentemente associado a um aumento do risco de depressão entre indivíduos obesos. Em estudos anteriores tem se observado a relação positiva da obesidade e depressão em mulheres, mas não em homens (MA; XIAO, 2010).

Heo et al (2006) constataram que mulheres jovens que apresentam sobrepeso ou obesidade são significativamente mais propensas a apresentar um estado deprimido do que as mulheres sem estas condições. Além disso, as obesas apresentam mais frequentemente um quadro de depressão sustentado.

Carpenter et al (2000) observaram em seu estudo que no sexo feminino a obesidade foi associada a um aumento de 37% na probabilidade de ser diagnosticada com depressão maior, porém para os homens o fator obesidade diminuiu significativamente o risco de desenvolver depressão. Enquanto que Vogelzangs (2010) constatou que apesar da obesidade não ser um fator de risco para a depressão no sexo masculino, a obesidade abdominal aumentou

significativamente os relatos de sintomas depressivos. Já mulheres estudadas tinham 35-40% mais chances de desenvolver depressão.

### **5.1. Biologia compartilhada entre depressão e obesidade**

Muitos fatores tem sido associados a biologia compartilhada da depressão e obesidade, dentre eles, a desregulação do eixo HPA. Outro fator largamente estudado é a inflamação, cujo papel no desenvolvimento de doenças crônicas é conhecido, incluindo as disfunções neurológicas e psicológicas. Esses fatores, aliados a fatores ambientais podem induzir em conjunto depressão e obesidade (HALARIS, 2017).

Diversos mecanismos fisiopatológicos são associados a depressão. Shelton et al. (2015) observou a relação entre sobrepeso/obesidade e parâmetros inflamatórios, descrevendo uma elevação de IL-6 (interleucina 6), IL-8 (interleucina 8), TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral) e leptina em indivíduos obesos, e que esses parâmetros predizem a resposta menos eficaz ao tratamento com antidepressivos em pacientes com obesos com TDM. Estudos recentes revelaram novos mediadores da homeostase energética e das mudanças de humor (ou seja, IGF-1 (Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), NPY (Neuropeptídeo Y), BDNF, grelina, leptina, CCK (Colecistocinina), GLP-1 (Peptídeo semelhante a glucagon 1), AGE (ácidos graxos essenciais), metabolismo da glicose e microbiota atuando em circuitos cerebrais intestinais (LANG et al., 2015).

Diante do exposto este estudo objetivou fundamentar conceitos sobre depressão e obesidade e a relação entre eles, e realizar uma revisão sistematizada para ter uma perspectiva da quantidade das publicações científicas nos últimos cinco anos que tiveram como foco o estudo da obesidade e depressão em mulheres, exclusivamente.

## **6. JUSTIFICATIVA**

Na literatura, estudos epidemiológicos descrevem uma maior prevalência de depressão e obesidade no sexo feminino, e tem evidenciado uma forte relação entre depressão e obesidade. Sendo assim, essa revisão da literatura se justifica pela complexidade dos temas e pela relevância de seu entendimento frente à inter-relação fisiológica e comportamental existente.

## **7. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **7.1. Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão foram aplicados através de filtros do site de busca PUBMED, e foram considerados elegíveis apenas artigos em inglês, realizados com humanos, os artigos selecionados eram do tipo estudo clínico e ensaio clínico, quanto ao ano de publicação apreendiam as datas entre “31 de outubro de 2014 e 31 de outubro de 2019”. Depois de aplicados estes filtros foram feitas duas buscas distintas, a primeira apenas para artigos com o sexo masculino, aplicando o filtro para sexo “masculino”, e a segunda com o sexo feminino, aplicando o filtro para sexo “feminino”.

### **7.2 Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão foram artigos que tratavam de: 1) transplantes, 2) doença prévia, 3) público adicto em álcool e/ou outras drogas, 4) pós-cirúrgicos, 5) gravidez, 6) distúrbios hormonais e 7) artigos que não tratavam especificamente de obesidade e depressão.

### **7.3 Estratégias de busca**

Foram pesquisados artigos do banco de dados PUBMED, a partir do “best match”, ou seja, artigos ordenados a partir de maior semelhança com as palavras-chaves escolhidas, “ObesityandDepression”. Na primeira busca, feita com o sexo masculino, conforme figura 1, foram identificados inicialmente 226 estudos, na triagem por título restaram 39, após a leitura dos abstracts “35”, e por fim após a leitura integral dos textos 29 foram incluídos. Na segunda busca, realizada com o sexo feminino, conforme figura 2, foram identificados 270, na triagem por título restaram 47, após leitura dos resumos 38, e ao final, após leitura dos textos 30 foram selecionados.

### **7.4 Coleção de dados**

Os dados relacionados a depressão e obesidade foram coletados e ordenados através de uma tabela desenvolvida no programa “Microsoft Office “Word”. A tabela foi preenchida com dados a respeito do sexo, ambiente/família, idade média, escolaridade e classe social/renda. Estas análises tiveram o intuito de comparar e investigar quantitativamente os artigos realizados com o sexo feminino e masculino, e qualitativamente investigar a forma como o sexo feminino é estudado na associação obesidade e depressão, e posteriormente se outros fatores, citados anteriormente, comumente associados ao tema foram coletados.

## 8. DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar dos filtros aplicados para sexo feminino e masculino durante a busca, dos 30 artigos selecionados nesta revisão, apenas um (Yu et al., 2016) tratava especificamente do público feminino, ainda que dos artigos mistos que continham informações quantitativas acerca do sexo dos envolvidos (25 artigos), cerca de 65,2% dos indivíduos fossem do sexo feminino. Quatro (4) dos artigos não informaram a quantidade de indivíduos de cada sexo.

Fröhlich e Mengue (2011) sugerem que fatores fisiológicos como herança genética, hormônios sexuais, ciclo menstrual, assim como fatores ambientais podem estar envolvidos na maior predisposição do sexo feminino em desenvolver transtornos de humor como depressão. Nove dos artigos excluídos, na leitura do resumo durante a triagem, tratavam exclusivamente de mulheres, porém o tema abordava problemas hormonais prévios ou gravidez, e não um funcionamento hormonal típico. Desta forma tivemos como intuito observar se apesar de serem em maioria artigos mistos, se a variável de cada sexo havia sido abordada nos estudos.

Dezesseis (16) artigos compararam ou analisaram de alguma forma o fator sexo, porém todos os estudos mistos buscaram nesta análise comparar diferenças entre os dois sexos relacionados ao tema do estudo, e não especificamente analisar fatores que especificamente se associem ao sexo feminino. Nenhum artigo dosou hormônios sexuais, coletou dados a respeito do ciclo menstrual ou suas respectivas fases, ou questionou o uso de anticoncepcionais. O único artigo que trata especificamente de mulheres também não levanta uma hipótese hormonal, nem faz questionários ou testes com intuito de abordar a especificidade do gênero.

O sexo feminino é o único fator em estudos dos Estados Unidos que tem sido consistentemente associado a um aumento do risco de depressão entre indivíduos obesos. Em estudos anteriores tem se observado a relação positiva da obesidade e depressão em mulheres, mas não em homens (MA;XIAO, 2010)

Apesar desta conhecida associação da obesidade e depressão no sexo feminino, descrita anteriormente neste estudo, dentre os artigos incluídos na revisão sistematizada, treze (13) estudos não analisaram ou ao menos não relataram analisar especificamente o sexo feminino ou as diferenças entre os sexos. Cinco (5) artigos utilizaram como argumento perda do poder estatístico pelo tamanho da amostra, por ser muito pequena, e/ou pela predominância do sexo feminino.

A maior participação do sexo feminino nos estudos pode indicar que estas estão mais conscientes sobre estar acima do peso e da possibilidade de tratamento em comparação aos homens (WILKINS et al., 2008; DREBER et al., 2015).

Em relação a fatores associados, apenas quatro artigos citaram características ambientais ou familiares, um deles pelo público estudado ser adolescente, analisou também os cuidadores e características como casamento e renda (NAAR-KING et al., 2016). Outro estudo analisou estressores ambientais importantes como segurança e criminalidade (KOLODZIEJCZYK et al., 2014), dois deles o estresse (YU et al., 2016) e (Webber et al., 2016), e apenas um riscos de apneia do sono (YU et al., 2016). Segundo Kendler et al. (2001) as mulheres tanto podem ser expostas a mais agentes estressores durante suas vidas como podem ser mais sensíveis a eles.

Sabe-se que o desenvolvimento de transtornos mentais, como a depressão, são influenciados por fatores socioeconômicos, estilo de vida, dieta, cultura e educação (CYRANOWSKI et al., 2000). Dos 30 artigos, apenas sete (23,3%) continham dados a respeito da classe social ou renda dos participantes, sendo que dois deles analisam os cuidadores, e não o público-alvo, por se tratar de adolescentes.

A literatura descreve uma associação entre menor nível socioeconômico e o desenvolvimento da obesidade entre mulheres, porém não entre homens, principalmente em estudos realizados em países desenvolvidos (NEWTON et al., 2017).

Do total de artigos analisados nesta revisão, doze (40%) fizeram algum levantamento em relação a escolaridade/nível educacional dos participantes, porém os métodos de coleta dos dados e suas descrições eram distintas. Alguns dividiram por ensino fundamental, médio e superior, incluindo as vezes o ensino técnico, porém alguns apenas descreveram os que tinham menos que o ensino médio, ou mais que o ensino médio, estas diferenças ao apresentar os dados relacionados a escolaridade dificultaram uma análise estatística.

Os artigos abordam terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas que não são objetos do presente estudo. No entanto, nos dois *flowchart* apresentados há uma divisão resumida dos diversos tipos de intervenção ou análises realizadas nos artigos. É importante salientar que alguns artigos realizaram mais de um tipo, e todas foram inseridas na tabela 1.

A deficiente análise específica para o sexo feminino repete-se em outros dados, sendo que apenas sete continham dados a respeito da renda/classe social, doze escolaridade/educação, e quatro fatores ambientais/familiares. Não foi observado neste estudo variáveis analisadas nestes dados, apenas se constavam ou não.

Tabela 1- Levantamento dos artigos da busca por depressão e obesidade após aplicação de critérios de inclusão e exclusão.

<b>Autor</b>	<b>Sexo</b>	<b>Fatores Ambientais/ Família</b>	<b>Idade Média (Anos)</b>	<b>Classe social/ Renda</b>	<b>Escolaridade</b>	<b>Tipo de estudo</b>
<b>Ma et al (2019)</b>	Misto (F=70%) (A)	(NC)	51	(NC)	(C)	INTV
<b>Bot et al (2019)</b>	Misto (F= 75%) (NA)	(NC)	46.5	(NC)	(C)	SUP/MED e INTV
<b>Jha et al (2018)</b>	(NC) (NA)	(NC)	NC	(NC)	(NC)	SUP/MED
<b>Stinson et al (2018)</b>	Misto (F= 23,9%) (A)	(NC)	37,2	(NC)	(NC)	Outras análises
<b>Colombari Figueroa et al (2018)</b>	Misto (F=76.8%) (A)	(NC)	46.9	(C)	(C)	INTV
<b>Mousa et al (2017)</b>	Misto (F= 38%) (A)	(NC)	31,3	(NC)	(NC)	SUP/MED
<b>Fuller et al (2017)</b>	Misto (F= 63%) (A)	(NC)	45,4	(NC)	(NC)	INTV
<b>Naparstek et al (2017)</b>	Misto (F= 81,6%) (NA)	(NC)	46,4	(NC)	(C)	INTV
<b>Sanchez et al (2017)</b>	Misto (F= 57,1%) (A)	(NC)	36	(NC)	(NC)	SUP/MED e INTV
<b>Stapleton et al (2017)</b>	Misto (NC) (A)	(NC)	(NC)	(NC)	(C)	INTV
<b>Tønning et al (2016)</b>	Misto (F= 64%) (NA)	(NC)	50,2	(NC)	(NC)	Outras análises
<b>Staiano et al (2016)</b>	Misto (F= 58%) (A)	(NC)	26,8	(NC)	(NC)	INTV
<b>McLean et al (2016)</b>	Misto (F=NC) (A)	(NC)	(NC)	(C)	(C)	Outras análises e INTV
<b>Durso et al (2016)</b>	Misto (F= 64.4%) (A)	(NC)	49,65	(NC)	(NC)	INTV
<b>Webber et al (2016)</b>	Misto (F= 82,2%) (NA)	(C)	45	(NC)	(C)	INTV

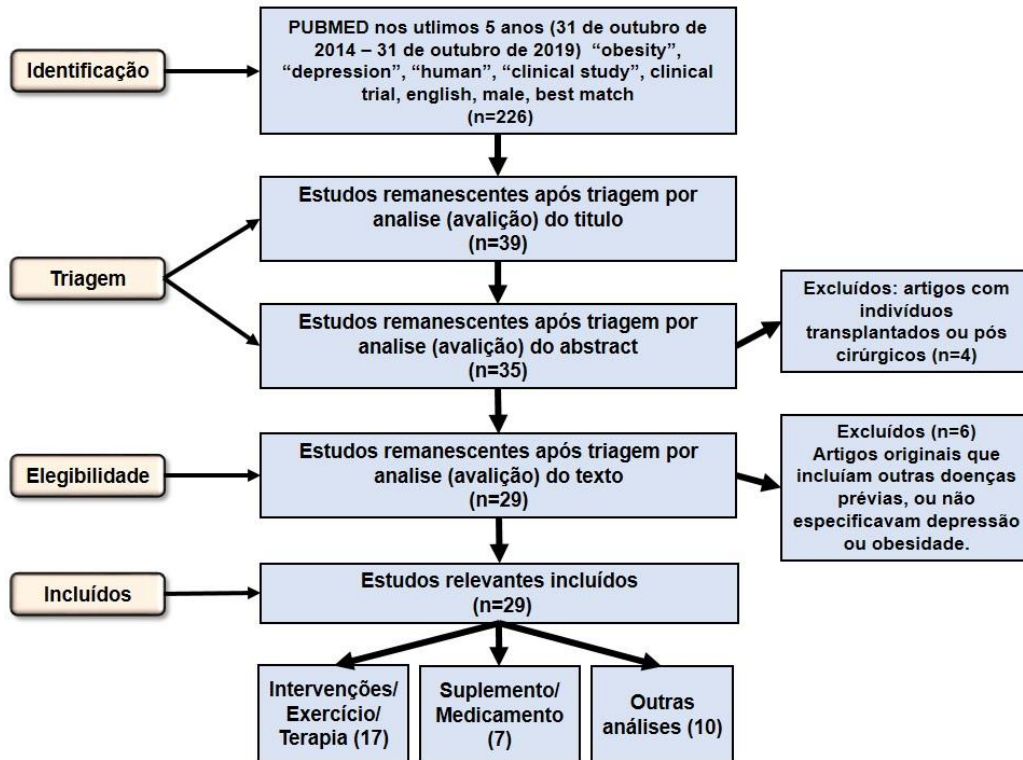


Tabela 1- Levantamento dos artigos da busca por depressão e obesidade após aplicação de critérios de inclusão e exclusão.

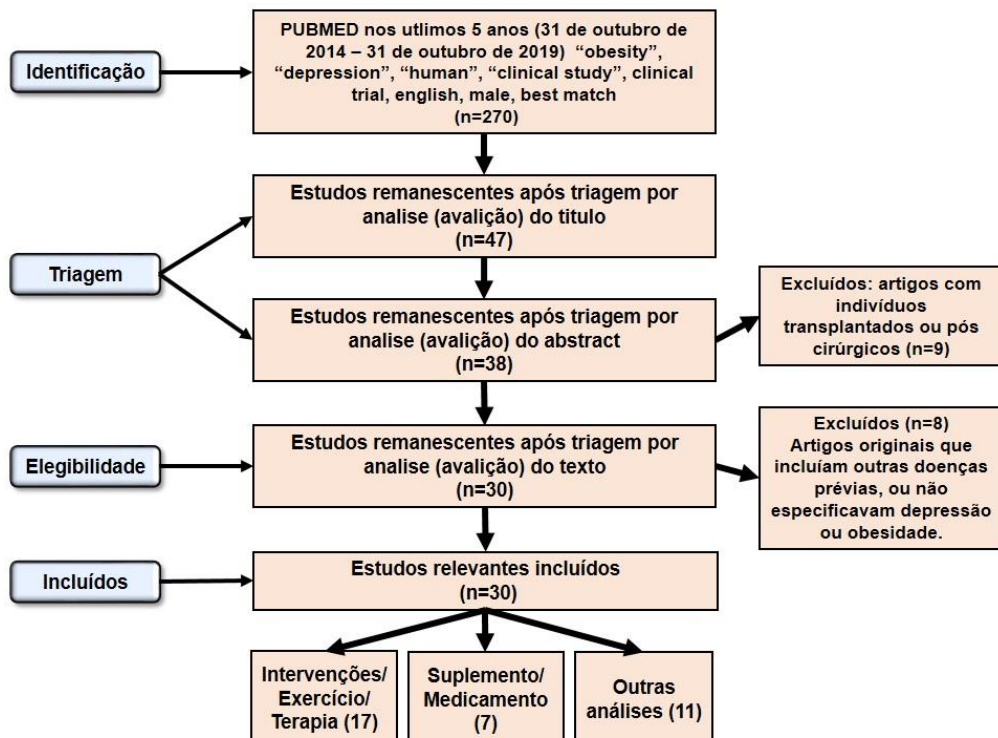
<b>Autor</b>	<b>Sexo</b>	<b>Fatores Ambientais/ Família</b>	<b>Idade Média (Anos)</b>	<b>Classe social/ renda</b>	<b>Escolaridade</b>	<b>Tipo de estudo</b>
<b>Dreber et al (2015)</b>	Misto (F= 80%) (NA)	(NC)	19,7	(C)	(NC)	Outras análises
<b>Goldfield et al (2015)</b>	Misto (F= 70.1 %) (A)	(NC)	15,6	(NC)	(NC)	INTV
<b>Goode et al (2016)</b>	Misto (F= 84.92%) (A)	(NC)	47,35	(NC)	(C)	Outras análises
<b>Yu et al (2016)</b>	Feminino	(C)	43,7	(C)	(C)	Outras análises
<b>Kaner et al (2015)</b>	Misto (F= 62, 7%) (A)	(NC)	34,9	(NC)	(NC)	Outras análises
<b>de Carvalho-Ferreira et al (2015)</b>	Misto (F= 66,6%) (A)	(NC)	16,8	(NC)	(NC)	INTV e outras análises
<b>Esmaily et al (2015)</b>	Misto (F= 83%) (NA)	(NC)	38,37	(NC)	(NC)	SUP/MED
<b>Melnyk et al (2015)</b>	Misto (F= 51.60 %) (NA)	(NC)	14,7	(NC)	(NC)	INTV
<b>Naar-King et al (2015)</b>	Misto (F= 67%) (NA)	(C)	13,75.	(CRE)	(NC)	INTV
<b>Shelton et al (2015)</b>	NC	(NC)	NC	(NC)	(NC)	SUP/MED outras análises
<b>Acosta et al (2014)</b>	Misto (F= 67,2%) (NA)	(NC)	37,5	(NC)	(NC)	Outras análises.
<b>Barnes et al (2014)</b>	Misto (F= 76.4 %) (NA)	(NC)	47,9	(NC)	(C)	INTV
<b>Kolodziejczyk et al (2014)</b>	Misto (F=57,6%) (A)	(C)	13	(CRE)	(C)	Outras análises
<b>Solati et al (2014)</b>	Misto (F= 70%) (A)	(NC)	30,5	(NC)	(NC)	SUP/MED

Sexo feminino (F),consta o dado (C), não consta o dado (NC), analisou (A), não analisou ou não consta a análise (NA), consta o dado dos cuidadores (CRE), suplemento ou medicamentos (SUP/MED), intervenções comportamentais, mudança de estilo de vida, terapia ou exercício (INTV).

**Figura 1-Flowchart homens**



**Figura 2 – Flowchart mulheres:**



## 9. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que a população feminina não tem sido estudada exclusivamente, pois mesmo no estudo em que as participantes eram todas do sexo feminino a especificidade do sexo não foi objeto de estudo. Apesar da conhecida associação da obesidade e depressão ao sexo feminino e este sexo ser mais acometido, os artigos selecionados nesta revisão que analisaram o fator sexo buscaram apenas comparar resultados entre os sexos, quando existiam. Além disso, o sexo masculino é comumente associado a um controle para o sexo feminino, o que fisiologicamente não é uma comparação lógica. Os estudos, em sua grande maioria, não tiveram o intuito de observar/ou compreender as especificidades do sexo feminino, ou os mecanismos responsáveis pelo acometimento destas condições nesta população, mesmo quando os resultados pós-intervenção ou análise apontam diferenças significativas entre os sexos.

## **10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Os estudos não inserem nos resultados dados e análises que permitiriam uma melhor compreensão do cenário atual em relação a como se tem tratado a associação depressão e obesidade no sexo feminino. Apesar de terem sido incluídos estudos dos últimos cinco anos e das palavras chaves utilizadas nas buscas serem exatamente os temas tratados nesta revisão, alguns artigos que tratem do tema com palavras similares podem não ter sido incluídos.

## 11. REFERÊNCIAS

ACOSTA, Andres, et al. Quantitative gastrointestinal and psychological traits associated with obesity and response to weight-loss therapy. **Gastroenterology**, 148.3: 537-546. e4. 2015.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, et al. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. **ArtmedEditora**, 2014.

ASARIAN, L.; GEARY, N., 2006. Modulation of appetite by gonadal steroid hormones. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 361, 1251–1263. Asarian, L., Geary, N., 2013. Sex differences in the physiology of eating. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.** 305, R1215–R1267

BAHLS, Christine. Health policy brief: achieving equity in health. **Health Affairs Brief**, 36: 1-6. 2011.

BARNES, Rachel D., et al. A randomized controlled trial comparing scalable weight loss treatments in primary care. **Obesity**, 22.12: 2508-2516. 2014.

BELL, Christopher G. The epigenomic analysis of human obesity. **Obesity**, v. 25, n. 9, p. 1471-1481, 2017.

BELL, H. K., BLOOMER, R. J. Impact of Serum Estradiol on Postprandial Lipemia, Oxidative Stress, and Inflammation Across a Single Menstrual Cycle. **Gender Medicine**. V. 7, p. 166-178, 2010.

BOITARD C, et al., Impairment of hippocampal-dependent memory induced by juvenile high-fat diet intake is associated with enhanced hippocampal inflammation in rats. **Brain Behav Immun**. 40:9-17, 2014.

BOT, Mariska, et al. Effect of multinutrient supplementation and food-related behavioral activation therapy on prevention of major depressive disorder among overweight or obese adults with subsyndromal depressive symptoms: the MoodFOOD randomized clinical trial. **Jama**, 321.9: 858-868. 2019

CALABRESE, F., MOLTENI, R., RACAGNI, G., RIVA, M. A. Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders. **Psychoneuroendocrinology**. V. 34, p. 208-216, 2009.

CALIPPE B. et al. 17Beta-estradiol promotes TLR4-triggered proinflammatory mediator production through direct estrogen receptor alpha signaling in macrophages in vivo. **J. Immunol.** 185:1169–1176, 2010.

CARPENTER, Kenneth M., et al. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. **American journal of public health**, 90.2: 251. 2000.

CYRANOWSKI, J. M., FRANK, E., YOUNG, E., SHEAR, M. K. Adolescent Onset of the Gender Difference in Lifetime Rates of Major Depression. **Archives of General Psychiatry.** 2000.

DE CARVALHO-FERREIRA, Joana Pereira, et al. Is there a role for leptin in the reduction of depression symptoms during weight loss therapy in obese adolescent girls and boys?. **Peptides**, 2015, 65: 20-28.

DEAN, J.; KESHAVAN, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian Journal of Psychiatry**, 27, 101–111. doi:10.1016/j.ajp.2017.01.025

DEL PORTO, José Alberto. Conceito e diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 1999, 21: 06-11.

DE SOUZA, Ildebrando Moraes; MACHADO-DE-SOUSA, João Paulo. Brazil: world leader in anxiety and depression rates. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo , v. 39, n. 4, p. 384, Dec. 2017.

DREBER, Helena, et al. Who is the treatment-seeking young adult with severe obesity: a comprehensive characterization with emphasis on mental health. **PloS one**, 2015, 10.12: e0145273.

DUMAN, Ronald S.; AGHAJANIAN, George K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. **science**, 2012, 338.6103: 68-72.

DURSO, Laura E.; LATNER, Janet D.; CIAO, Anna C. Weight bias internalization in treatment-seeking overweight adults: Psychometric validation and associations with self-esteem, body image, and mood symptoms. **Eating behaviors**, 2016, 21: 104-108.

DI SCALEA, Teresa Lanza; PEARLSTEIN, Teri. Premenstrual dysphoric disorder. **Psychiatric Clinics**, v. 40, n. 2, p. 201-216, 2017.

EGGER, Garry; SWINBURN, Boyd. An “ecological” approach to the obesity pandemic. **Bmj**, v. 315, n. 7106, p. 477-480, 1997.

ENGİN, Atilla. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. In: Obesity and Lipotoxicity. **Springer**, Cham, 2017. p. 1-17.

ESMAILY, Habibollah, et al. An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: A randomized controlled trial. **Chinese journal of integrative medicine**, 2015, 21.5: 332-338.

FRAGA, Mario F. et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 30, p. 10604-10609, 2005.

FRANK, Ellen; CARPENTER, Linda L.; KUPFER, David J. Sex differences in recurrent depression: are there any that are significant? **The American journal of psychiatry**, 1988.

FIGUEROA, Sophia Colombari, et al. The Effect of a Behavioral Weight-Loss Intervention on Depressive Symptoms Among Latino Immigrants in a Randomized Controlled Trial. **Journal of immigrant and minority health**, 2018, 20.5: 1182-1189.

FRÖHLICH, Samanta Etges; MENGUE, Sotero Serrate. Are the drug prescription quality indicators of the World Health Organization still valid? **Ciencia & saúde coletiva**, v. 16, n. 4, p. 2289-2296, 2011.

FULLER, N. R., et al. Examining the association between depression and obesity during a weight management programme. **Clinical obesity**, 2017, 7.6: 354-359.

GALLON, Carin Weirich, et al. Relação entre Síndrome pré-menstrual e alterações do consumo alimentar nas fases lútea e folicular do ciclo menstrual. **Clinical and biomedical research**. Porto Alegre, 2016

GBD, 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet** (London, England), 388(10053), 1545-1602.

GOLDFIELD, Gary S., et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on psychological health in adolescents with obesity: The HEARTY randomized controlled trial. **Journal of consulting and clinical psychology**, 2015, 83.6: 1123.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P., et al. Obesity. **Nature Reviews Disease Primers**, 3, 17034. 2017.

GOODE, Rachel W., et al. Socio-demographic, anthropometric, and psychosocial predictors of attrition across behavioral weight-loss trials. **Eating behaviors**, 2016, 20: 27-33.

GORMAN, Jack M. Gender differences in depression and response to psychotropic medication. **Gender Medicine**, v. 3, n. 2, p. 93-109, 2006.

GRAHAM, Catherine; MULLEN, Anne; WHELAN, Kevin. Obesity and the gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms. **Nutrition reviews**, v. 73, n. 6, p. 376-385, 2015.

GREENBERG, Isaac, et al. Behavioral and psychological factors in the assessment and treatment of obesity surgery patients. **Obesity research**, 2005, 13.2: 244-249.

HACIMUSALAR, Yunus; EŞEL, Ertuğrul. Suggested biomarkers for major depressive disorder. **Archives of Neuropsychiatry**, 2018, 55.3: 280.

HALARIS A. Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. **Current topics in behavioral neurosciences**, 31, 45–70. 2017.

HAROON, E., et al. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. **Molecular psychiatry**, 2016, 21.10: 1351.

HAWKINS, Misty AW, et al. Cognitive function in heart failure is associated with nonsomatic symptoms of depression but not somatic symptoms. **The Journal of cardiovascular nursing**, 2015, 30.5: E9.

HEO, Moonseong, et al. Depressive mood and obesity in US adults: comparison and moderation by sex, age, and race. **International journal of obesity**, 2006, 30.3: 513.



HILL, Jessica H.; SOLT, Claudia; FOSTER, Michelle T. Obesity associated disease risk: The role of inherent differences and location of adipose depots. **Hormone molecular biology and clinical investigation**, 2018, 33.2.

HILLHOUSE, Todd M.; PORTER, Joseph H. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. **Experimental and clinical psychopharmacology**, v. 23, n. 1, p. 1, 2015.

HINDORFF, Lucia A., et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 2009, 106.23: 9362-9367.

HOFMEISTER, Sabrina; BODDEN, S. E. T. H. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. **AmFam Physician**, v. 94, n. 3, p. 236-40, 2016.

HOWREN, M. Bryant; LAMKIN, Donald M.; SULS, Jerry. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. **Psychosomatic medicine**, 2009, 71.2: 171-186.

HRUBY, Adela; HU, Frank B. The epidemiology of obesity: a big picture. **Pharmacoeconomics**, 2015, 33.7: 673-689.

HUANG, Ruixue; WANG, Ke; HU, Jianan. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrients**, v. 8, n. 8, p. 483, 2016.

IHME (Institute for Health Metrics and Evaluation). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA: **IHME**, 2018

JAIS, Alexander; BRÜNING, Jens C. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. **The Journal of clinical investigation**, 2017, 127.1: 24-32.

JHA, Manish K., et al. Validating pre-treatment body mass index as moderator of antidepressant treatment outcomes: findings from CO-MED trial. **Journal of affective disorders**, 2018, 234: 34-37.

KAHL, K. G., et al. Effects of additional exercise training on epicardial, intra-abdominal and subcutaneous adipose tissue in major depressive disorder: a randomized pilot study. **Journal of affective disorders**, 2016, 192: 91-97.

KANER, Gülşah, et al. Evaluation of nutritional status of patients with depression. **BioMed research international**, 2015, 2015.

KANOSKI SE, DAVIDSON TL. Western diet consumption and cognitive impairment: Links to hippocampal dysfunction and obesity. **PhysiolBehav**. 2011;103(1):59–68.

KAZEMI, Shiva, et al. Cardamom supplementation improves inflammatory and oxidative stress biomarkers in hyperlipidemic, overweight, and obese pre-diabetic women: a randomized double-blind clinical trial. **Journal of the science of food and agriculture**, 2017, 97.15: 5296-5301.

KEAVER, Laura, et al. Application of the UK foresight obesity model in Ireland: the health and economic consequences of projected obesity trends in Ireland. **PLoS One**, 2013, 8.11: e79827.

KENDLER, Kenneth S.; KARKOWSKI, Laura M.; PRESCOTT, Carol A. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. **American Journal of Psychiatry**, v. 156, n. 6, p. 837-841, 1999.

KERSHAW, Erin E.; FLIER, Jeffrey S. Adipose tissue as an endocrine organ. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2004, 89.6: 2548-2556.

KOHLER, Ole, et al. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. **Current neuropsychopharmacology**, 2016, 14.7: 732-742.

KOŁODZIEJCZYK, Julia K., et al. Influence of specific individual and environmental variables on the relationship between body mass index and health-related quality of life in overweight and obese adolescents. **Quality of Life Research**, 2015, 24.1: 251-261.

KOPSCHINA FELTES, Paula, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. **Journal of Psychopharmacology**, 2017, 31.9: 1149-1165.

LANG, Undine E., et al. Nutritional aspects of depression. **Cellular Physiology and Biochemistry**, 2015, 37.3: 1029-1043.

LEAN, M. E. J.; HAN, T. S.; SEIDELL, J. C. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. **The Lancet**, 1998, 351.9106: 853-856.

LENER, Marc S.; KADRIU, Bashkim; ZARATE, Carlos A. Ketamine and beyond: investigations into the potential of glutamatergic agents to treat depression. **Drugs**, 2017, 77.4: 381-401.

LI, Ye, et al. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. **Psychiatry research**, 253: 373-382, 2017.

LIN, Qun; YUN, Zhong. The hypoxia-inducible factor pathway in adipocytes: the role of HIF-2 in adipose inflammation and hypertrophic cardiomyopathy. **Frontiers in endocrinology**, 2015, 6: 39.

LOMBARDO et al., Effects of Oleacein on high-Fat Diet-Dependent steatosis, Weight gain, and insulin resistance in Mice. **Frontiers in Endocrinology**, 19 March 2018.

LUINE, V. N. Estradiol and cognitive function: past, present and future. **Hormones and Behavior**. 66:602-618, 2014.

MA, Jun; XIAO, Lan. Obesity and depression in US women: results from the 2005–2006 National Health and Nutritional Examination Survey. **Obesity**, 2010, 18.2: 347-353.

MA, Jun et al. Effect of integrated behavioral weight loss treatment and problem-solving therapy on body mass index and depressive symptoms among patients with obesity and depression: the RAINBOW randomized clinical trial. **Jama**, v. 321, n. 9, p. 869-879, 2019.

MALIK, Vasanti S.; WILLETT, Walter C.; HU, Frank B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. **Nature Reviews Endocrinology**, 2013, 9.1: 13.

MALTA, Deborah Carvalho et al. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Rev. bras. epidemiol.** São Paulo, v. 18, supl. 2, p. 3-16, Dec. 2015.

MCLEAN, R. C., et al. Attrition and weight loss outcomes for patients with complex obesity, anxiety and depression attending a weight management programme with targeted psychological treatment. **Clinical obesity**, 2016, 6.2: 133-142.

- MELNYK, Bernadette M., et al. Twelve-month effects of the COPE healthy lifestyles TEEN program on overweight and depressive symptoms in high school adolescents. **Journal of school health**, 2015, 85.12: 861-870.
- MORRIS F. L., PAYNE W. R. et al. Prospective decrease in progesterone concentrations in female lightweight rowers during the competition season compared with the off season: a controlled study examining weight loss and intensive exercise. **Br J Sports Med**. 33(6):417–422, 1999.
- MOUSA, Aya, et al. Vitamin D and symptoms of depression in overweight or obese adults: A cross-sectional study and randomized placebo-controlled trial. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, 2018, 177: 200-208.
- MUHAMMED S, BIERHAUS A, SCHWANINGER M. Reactive oxygen species in diabetes-induced vascular damage, stroke, and Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis**. 16:775-785, 2009.
- NAAR-KING, Sylvie, et al. Sequential multiple assignment randomized trial (SMART) to construct weight loss interventions for African American adolescents. **Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology**, 2016, 45.4: 428-441.
- NAGHAVI, Mohsen. Global, regional, and national burden of suicide mortality 1990 to 2016: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **bmj**, 2019, 364: 194.
- NAPARSTEK, Jacob, et al. Internet-delivered obesity treatment improves symptoms of and risk for depression. **Obesity**, 2017, 25.4: 671-675.
- NCD RISK FACTOR COLLABORATION, et al. Worldwide trends in children's and adolescents' body mass index, underweight, overweight and obesity, in comparison with adults, from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies with 128· 9 million participants. **Lancet**, 2017, 390.10113: 2627-42.
- NEWTON, S., BRAITHWAIT, D., AKINYEMI, T. F. Socio-economic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis. **PloS one**, 2017.
- NG, Marie, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The lancet**, 2014, 384.9945: 766-781.

OGDEN, Cynthia L., et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. **Jama**, 2014, 311.8: 806-814.

OLIVEIRA, Dirce Ribeiro de, et al. Síndrome pré-menstrual e aspectos relacionados à antropometria e ao comportamento alimentar. **O mundo da saúde**, 2013, 37.3: 280-287.

OMS (Organização Mundial da Saúde). Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. **Bulletin WHO**. 78(4):413-26, 2000.

OMS (Organização Mundial da Saúde). Obesity and overweight [Internet] **World Health Organization**; [cited 2019 Feb 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

OMS (Organização Mundial da Saúde). Dia Mundial da saúde mental 2017 – A saúde mental no lugar de trabalho [Internet]. Outubro 2017. Available from: [https://www.who.int/mental\\_health/in\\_the\\_workplace/en/](https://www.who.int/mental_health/in_the_workplace/en/)

OMS (Organização Mundial da Saúde). Depression and other common mental disorders: Global Health Estimate. Organização Mundial da saúde. 7 de abril, 2017.

OMS(Organização Mundial da Saúde). **CID-11: Classificação Estatística Internacional de Doenças**, Vol. 11. Edusp, 2018.

OMS Obesidade e sobrepeso [Internet]. Obesity and overweight. **World Health Organization**; 2019.

OPAS.Plano faction for the prevention of obesity in children and adolescents.Resolution CE154.R2. In: 154th Session of the Pan American Health OrganizationExecutive Committee. Washington, D.C., USA, 16-20 June 2014.

OPAS. (Organização Panamericana de Saúde). Aumenta o número de pessoas com depressão no mundo [Internet]. February 2017. Available from:[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5354:aumenta-o-numero-de-pessoas-com-depressao-no-mundo&Itemid=839](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5354:aumenta-o-numero-de-pessoas-com-depressao-no-mundo&Itemid=839)

OPEL, Nils, et al. Obesity and major depression: body-mass index (BMI) is associated with a severe course of disease and specific neurostructural alterations. **Psychoneuroendocrinology**, 2015, 51: 219-226.

PAN, An, et al. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. **International journal of obesity**, 2012, 595.

PEREIRA-MIRANDA, Emile, et al. Overweight and obesity associated with higher depression prevalence in adults: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Nutrition**, 2017, 36.3: 223-233.

PIGEYRE, Marie et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. **Clinical science**, v. 130, n. 12, p. 943-986, 2016.

POLYAKOVA, Maryna et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. **Journal of affective disorders**, v. 174, p. 432-440, 2015.

POZZI S, et al., Estrogen action in neuroprotection and brain inflammation. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** 1089:302–323, 2006.

QASIM, A. et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. **Obesity reviews**, v. 19, n. 2, p. 121-149, 2018.

REID, Robert L.; SOARES, Claudio N. Premenstrual dysphoric disorder: contemporary diagnosis and management. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**. v. 40, n. 2, p. 215-223, 2018.

ROSENBAUM, Michael; KNIGHT, Rob; LEIBEL, Rudolph L. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, 2015, 26.9: 493-501.

SALTIEL, A. R., OLEFSKY J. M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. **J Clin Invest**. Jan 3;127(1):1-4, 2017

SANCHEZ, Marina, et al. Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals. **Nutrients**, 2017, 9.3: 284.

SCHMIDT, Peter J. et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. **JAMA psychiatry**, v. 72, n. 7, p. 714-726, 2015.

SEILLET C et al., JF. The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor alpha signaling. **Blood** 119, 454–464, 2012.

SHELTON, Richard C., et al. Association of obesity and inflammatory marker levels on treatment outcome: results from a double-blind, randomized study of adjunctive L-methylfolate calcium in patients with MDD who are inadequate responders to SSRIs. **The Journal of clinical psychiatry**, 2015, 76.12: 1635-1641.

SIMS, Stacy T.; HEATHER, Alison K. Myths and Methodologies: Reducing scientific design ambiguity in studies comparing sexes and/or menstrual cycle phases. **Experimental physiology**, 2018, 103.10: 1309-1317.

SMITH, Kristy Breuhl; SMITH, Michael Seth. **Obesity statistics**. Primary care: clinics in office practice, 2016, 43.1: 121-135.

SOLATI, Zahra, et al. Zinc monotherapy increases serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and decreases depressive symptoms in overweight or obese subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Nutritional neuroscience**, 2015, 18.4: 162-168.

SPELIOTES, Elizabeth K., et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. **Nature genetics**, 2010, 42.11: 937.

STAIANO, Amanda E., et al. Physical activity, mental health, and weight gain in a longitudinal observational cohort of nonobese young adults. **Obesity**, 2016, 24.9: 1969-1975.

STACHENFELD, Nina S.; KEEFE, David L. Estrogen effects on osmotic regulation of AVP and fluid balance. **American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, 2002, 283.4: E711-E721.

STINSON, Emma J.; KRAKOFF, Jonathan; GLUCK, Marci E. Depressive symptoms and poorer performance on the Stroop Task are associated with weight gain. **Physiology & behavior**, 2018, 186: 25-30.

SWINBURN, Boyd; SACKS, Gary; RAVUSSIN, Eric. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. **The American journal of clinical nutrition**, 2009, 90.6: 1453-1456.

TCHERNOF A; DeESPRÉS J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. **Physiol Rev.** 2013;93(1):359–404. doi:10.1152/physrev.00033.2011

TONNING, Morten, et al. Surrogate markers of visceral fat and response to anti-depressive treatment in patients with major depressive disorder: a prospective exploratory analysis. **Nordic journal of psychiatry**, 2017, 71.2: 110-114.

TOUPS, Marisa SP, et al. Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcomes with antidepressant medication. **Psychosomatic medicine**, 2013, 75.9: 863.

TSUSHIMA, William T.; BRIDENSTINE, Mark P.; BALFOUR, John F. MMPI-2 scores in the outcome prediction of gastric bypass surgery. **Obesity Surgery**, 2004, 14.4: 528-532.

VALDEARCOS M., ROBBLEE M. M., BENJAMIN D. I., NOMURA D. K., XU A. W., KOLIWAD S. K. Microglia dictate the impact of saturated fat consumption on hypothalamic inflammation and neuronal function. **Cell Rep.** 9:2124–2138, 2014.

VANCINI, Rodrigo Luiz, et al. Pilates and aerobic training improve levels of depression, anxiety and quality of life in overweight and obese individuals. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, 2017, 75.12: 850-857.

VEGETO E, BENEDUSI V, Maggi A. Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. **Front. Neuroendocrinol.** 29:507–519, 2008.

VOGELZANGS, Nicole, et al. Obesity and onset of significant depressive symptoms: Results from a community-based cohort of older men and women. **The Journal of clinical psychiatry**, 2010, 71.4: 391.7.

ZIOMKIEWICZ, Anna, et al. Body fat, energy balance and estradiol levels: a study based on hormonal profiles from complete menstrual cycles. **Human reproduction**, 2008, 23.11: 2555-2563.

YANG F. et al. Estradiol decreases rat depressive behavior by estrogen receptor beta but not alpha: no correlation with plasma corticosterone. **Neuroreport**. Jan 22;25(2):100-4, 2014.

YANG, L.; COLDITZ, G.A., 2015. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 2007–2012. **JAMA Intern. Med.** 175, 1412–1413.



YAZICI, Dilek, et al. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. In: Obesity and Lipotoxicity. **Springer**, Cham, 2017. p. 277-304.

YOUNG, Elizabeth A. et al. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. **Archives of general psychiatry**, v. 57, n. 12, p. 1157-1162, 2000.

YU, Jessica, et al. Stress eating and sleep disturbance as mediators in the relationship between depression and obesity in low-income, minority women. **Obesity research & clinical practice**, 2016, 10.3: 283-290.

YU, Yi-Hao. Making sense of metabolic obesity and hedonic obesity: 代谢型肥胖症和嗜食型肥胖症. **Journal of diabetes**, 2017, 9.7: 656-666.

WAISE T. M. Z., TOSHINAI K., NAZNIN F., NAMKOONG C., SALEH MOIN M., SAKODA H., NAKAZATO M. One-day high-fat diet induces inflammation in the nodose ganglion and hypothalamus of mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. 464:1157-1162, 2015.

WEBBER, Kelly H., et al. A comparison of a behavioral weight loss program to a stress management program: A pilot randomized controlled trial. **Nutrition**, 2016, 32.7-8: 904-909.